Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Ernst Frey.

Die Verteilung und Verbrennung des Alkohols bei intravenöser Dauerinfusion

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt am 27. April 1938
von
Wilhelm Hartwig
aus Meiningen

1938

Druck von Thiele & Schwarz, Kassel-Wilhelmshöhe

Dekan: Prof. Dr. Krantz

Berichterstatter: Prof. Dr. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1938

Einleitung.

Durch die von *Widmark* (1, 2) angegebene Mikromethode der Alkoholbestimmung im Blut sind den Untersuchungen über die Verbrennung des Alkohols und seine Verteilung im menschlichen und tierischen Körper neue weitgehende Möglichkeiten gegeben worden. Dies liegt in der Hauptsache darin, daß zu der einzelnen Bestimmung nur etwa 100 mg Blut entnommen werden müssen, sodaß wir in der Lage sind, auch bei kleineren Tieren mehrmals hintereinander die Bestimmung auszuführen. Außerdem hat die Methode den Vorteil der großen Einfachheit für sich und sie bietet die Möglichkeit, eine größere Anzahl von Untersuchungen gleichzeitig vorzunehmen.

Es handelt sich um eine jodometrische Methode, der die Reduktion von Kaliumbichromat durch Alkohol zugrunde liegt. Eingehende Beschreibungen finden sich bei *Widmark* (1, 2) und *Jungmichel* (3) sowie bei *Koller* (4), der einige Verbesserungen angegeben hat, deren wir uns auch bedienten. Sonst hielten wir uns an die Anleitungen von Jungmichel. Nur verwendeten wir statt der Kapillaren zur Blutaufnahme kleine selbstverfertigte Papiertütchen, die, nachdem ihr Gewicht ohne und mit Inhalt bestimmt war, in den Behälter gelegt wurden, der auch sonst zur Aufnahme des Blutes dient. Diese Tütchen hatten den Vorteil der Billigkeit und der Einfachheit in ihrer Handhabung für sich. Außerdem schadet es nichts, wenn das Blut in ihnen gerinnt, da es ja nicht aus ihnen entfernt werden muß, während ein Gerinnen des Blutes in den Kapillaren stets zu einer neuen Blutentnahme zwingt. Ein Abrauchen an der größeren Oberfläche des Blutes war nicht zu befürchten, da das Abwiegen der Probe an der Torsionswaage in wenigen Sekunden erfolgt war und die Probe daraufhin gleich in den Destillationskolben kam.

Besprechung und Berechnung der von Widmark angegebenen Begriffe β, c_0 *und r.*

Bei der Auswertung der Untersuchungen bedienten wir uns der von *Widmark* (5) angegebenen Begriffe β, c_0 und r.

Mit β wird die Konzentrationsabnahme des Alkohols im Blute in Promille und in einer Minute bezeichnet, die auftritt, nachdem Diffusionsgleichgewicht des verabfolgten Alkohols im Körper angenommen wird. Der Wert für β trägt ein negatives Vorzeichen, da er die Abnahme der Alkoholkonzentration bezeichnet. Da wir bei unserer Versuchsanordnung auch mit Werten zu

rechnen haben, die sowohl eine Zunahme wie Abnahme der Konzentration bedeuten können, müssen wir auf dies Vorzeichen achten. Jedoch verwenden wir den Begriff β nur in dem oben angegebenen Sinne *Widmarks*.

Der Wert c_0 bezeichnet die Konzentration, die im Blute zur Zeit „Null", d. h. im Augenblick der Eingabe des Alkohols, erreicht würde, wenn die gesamte eingegebene Alkoholmenge sich schon im Körper im Diffusionsgleichgewicht befände. Es handelt sich also um einen theoretischen Wert.

Da die Alkoholkonzentration im Gesamtkörper eine andere ist als die im Blute, hat *Widmark* (6) für das Verhältnis dieser Konzentrationen zueinander den Faktor r eingeführt:

$$r = \frac{\text{Konzentration im Körper}}{\text{Konzentration im Blut}}.$$

Bei der Berechnung der Begriffe β und r sind wir etwas anders als *Widmark* vorgegangen. β wurde von uns so berechnet, daß wir aus dem Konzentrationsabfall zwischen den einzelnen Blutentnahmen die Minutenwerte ermittelten und für β das arithmetische Mittel aus diesen Werten berechneten.

Zur Bestimmung von c_0 wurde nun der Konzentrationsabfall, der seit der Applikation des Alkohols bis zu den einzelnen Blutentnahmen stattgefunden hat, berechnet und zu der jeweils gefundenen Konzentration addiert. c_0 stellt dann den Mittelwert aus diesen Summen dar.

Da die eingegebene Alkoholmenge A und das Gewicht p des Versuchstieres bekannt sind, läßt sich r nach folgender Formel *Widmarks* (7) berechnen:

$$r = \frac{A}{c_0 \cdot p}.$$

Bei dieser Berechnung wird vorausgesetzt, daß sich r während der Untersuchungen nicht ändert, und daß die Konzentration gleichmäßig abnimmt. Letzteres wird beim Menschen allgemein angenommen (*Widmark* [7], *Jungmichel* [8], *Elbel* [9] u. a.). In Bezug auf das Kaninchen sind die Ansichten nicht so einheitlich. *Newman* und *Cutting* (10) nehmen einen gradlinigen Abfall der Konzentrationskurve an, während *Haggard* und *Greenberg* (11) sowie *Le Breton* (12) den Abfall in Form einer Exponentialkurve fanden, d. h. eine höhere Alkoholkonzentration bedingt eine schnellere Verbrennung. *Olow* (13) findet in 27 von 37 Versuchen eine gleichbleibende Abnahme, wofür auch unsere eigenen Versuche sprechen.

Auch für r wird angenommen, daß es für den Verlauf des Versuches gleich bleibt. *Gréhant* (14), der die Alkoholkonzentration im Gewebe und Blut bis 12 Stunden nach der Eingabe beim Kaninchen untersuchte, fand Schwankungen von nur ± 10%. Gegen ein gleichbleibendes r scheinen die Untersuchungen von *Vollmering* (15) zu sprechen, der bei einem Hund, 2 Stunden nach Aufnahme von 2,8 g/kg Alkohol, im Blut 4,4 mg% und im Fett 6,0 mg% und bei einem Kaninchen, 6 Stunden nach Aufnahme von

2,5 g/kg Alkohol, im Blut 1,3 mg% und im Fett 18,7mg% Alkohol fand.*) Diese Ergebnisse sprechen für eine Speicherung des Alkohols im Fettgewebe, wodurch sich das Verhältnis des Blutalkohols zu dem des Gewebes bei sinkender Konzentration im Blut zugunsten des Alkohols im Gewebe verschieben würde. Wir werden an anderer Stelle noch auf diese Untersuchungen Vollmerings zurückzukommen haben.

Fragestellung.

Die Untersuchungen von Widmark und seinen Nachfolgern haben häufig Werte ergeben, welche schwer vorstellbar sind. Insbesondere hat man Bedenken geltend gemacht gegen die Berechnung der anfangs genossenen Alkoholmenge aus diesen Blutuntersuchungen, was forensisch natürlich von erheblicher Bedeutung ist (*Elbel* [16]). Aber auch die Konstanten Widmarks weisen manchmal Verhältnisse auf, die sich schwer deuten lassen. Zunächst wird bei Berechnung von dem Anfangswert der Konzentration im ganzen Tier, wenn zur Zeit „Null" schon Diffusionsgleichgewicht eingetreten wäre, eingewendet, daß man diesen Wert gewinnt, indem man die gradlinig abfallende Kurve der Alkoholkonzentration nach rückwärts verlängert, d. h. indem man annimmt, daß auch schon während der Resorption aus dem Magen pro Minute soviel Alkohol verbrannt wird, wie später, wenn die Gesamtmenge resorbiert ist. Dies trifft sicher nicht zu. Wenn man trotzdem stimmende Werte erhält, so würde dies bedeuten, daß man sie erhält wenn man den Konzentrationsabfall zu hoch einsetzt in dieser Zeit der Resorption; es müßte also dann zuerst mehr Alkhol verbrannt werden als später, d. h. die Verbrennung bleibt nicht dauernd gleich, sondern sinkt allmählich ab. Es würden sich also die größere Verbrennung und die Resorption zu einer graden Linie ergänzen. – Der zweite Punkt, welcher einer Klärung bedarf, ist der Wert r, d. h. die Zahl, mit der man das Körpergewicht reduzieren muß, um die wirkliche Kapazität des Körpers zu erhalten, also z. B. den Verteilungsraum für einen Giftstoff ohne die Knochen des Tieres. Es wird aber noch Gewebe des Tieres geben, die sich nicht so schnell einem Diffusionsgleichgewicht öffnen, z. B. der Liquor cerebrospinalis, der Glasr körper usf., es muß also der Raum, der dem Alkohol im Tierkörper zu-Verfügung steht, kleiner sein als das Tiergewicht in g. Man erhält aber häufig Werte für r, die größer sind als 1. Dies ist nur denkbar, wenn irgendwo im Körper eine Stelle vorhanden ist, die den Alkohol in größerer Konzentration speichert als das Blut (oder das Wasser), man könnte an Fett denken. Aber Widmark gibt an, daß die Konzentration im Fett nur 1:5 gegenüber dem Blute beträgt. Die Untersuchungen Vollmerings (15) hingegen haben

*) Die von Vollmering angegebenen Werte sind zum besseren Vergleich in Gewichtspromille umgerechnet worden.

gezeigt, daß doch wohl eine Anreicherung im Fettgewebe möglich ist, besonders dann, wenn längere Zeit nach der Alkoholaufnahme vergangen ist Es könnte sein, daß eine solche Anreicherung zwar vorhanden ist, aber zu ihrer Erreichung längere Zeit verstreichen muß; daß dann ferner beim allmählichen Absinken der Alkoholkonzentration im Körper der Alkohol auch sehr langsam aus diesen Depots wieder ins Blut zurückdiffundiere, Verhältnisse wie sie z. B. für den Liquor cerebrospinalis beschrieben wurden: erst langsames Angleichen an die Blutkonzentration, dann langsames und verspätetes Sinken, sodaß erst die Konzentration im Liquor geringer als im Blut ist, später größer (*Elbel* und *Lieck* [17]). Man darf also bei derartigen Betrachtungen nicht von den Endgleichgewichten ausgehen, sondern hat immer nur dynamische Gleichgewichte vor sich. — Ein drittes Bedenken kann man gegen die Meinung von Widmark äußern, daß der Diffusionsausgleich zwischen Blut und Gewebe langsamer vonstatten ginge als die Resorption durch die Magen-Darmwand. Im allgemeinen wird man die Fläche für die Kapillaren wohl höher anzusetzen haben als die resorbierende des Darms, und dann deutet alles darauf hin, daß der Durchtritt durch die Kapillarwand außerordentlich schnell vor sich geht, wenn auch die Erreichung eines Gleichgewichtes zwischen der Konzentration des Blutes und des Gewebswassers erst verhältnismäßig spät erfolgt (wegen der erwähnten Verhältnisse: Liquor Glaskörper usw.). Siehe *Frey*: Das Gesetz der Abwanderung intravenös injizierten Stoffes aus dem Blut und seine Verteilung auf Blut und Gewebe. Pflügers Archiv. 177, 110, 1919.

Es bot sich nun ein Weg, um diese Konstanten zu prüfen: es wird nach der Berechnung von Widmark die Konzentrationsabnahme im Blute bestimmt und als die konstante Verbrennung angesehen und daraus die theoretische Anfangskonzentration errechnet, und daraus wieder der lösende Raum im Tierkörper (z. B. in % des Gewichtes). Der Weg, den wir eingeschlagen haben, war folgender: Zunächst mußte die Resorption vom Magen-Darmkanal ausgeschaltet werden, dies geschah durch intravenöse Injektion. Nachdem sicherlich das Diffusionsgleichgewicht erreicht war, wurden Blutentnahmen zur Bestimmung der Widmarkschen Konstanten vorgenommen, und nun durch Dauerinfusion einer Alkohollösung versucht, den Konzentrationsabfall auszugleichen, indem pro Minute eine Menge infundiert wurde, die etwa der verbrannten Menge entsprechen mußte. Eine genaue vorherige Bestimmung deren Größe war nicht möglich, da allein die Destillation der Blutprobe zwei Stunden dauerte. Doch mußte sich später der Verlauf der Konzentrationskurve berechnen lassen, wenn die pro Minute verbrannte und zugeführte Menge bekannt waren. Diese Kurve müßte dann mit dem tatsächlich durch den Versuch ermittelten Verlauf der Alkoholkonzentration übereinstimmen, wenn die Werte für β und **r** richtig sind. Man hat also so eine Kontrolle über die Richtigkeit der Werte β und r und ist berechtigt, Rückschlüße auf diese zu ziehen.

Methodik.

Zu unseren Untersuchungen verwendeten wir Kaninchen, denen in den ersten Versuchen, die zur Erlernung der Technik sowie einer ersten Orientierung über den Verlauf des Konzentrationsabfalls und über die oben angeführten Begriffe β, c_0 und r dienten, der Alkohol mit der Magensonde eingegeben wurde. Später wurde der Alkohol stets intravenös injiziert. Bei diesen ersten 8 Versuchen wurde in der Zeit von 1—5 Stunden nach einmaliger Alkoholabgabe die Alkoholkonzentration im Blut bestimmt. Bei den nächsten sieben Versuchen wurde so vorgegangen, daß, eine Stunde nach intravenöser Gabe des Alkohols beginnend, 3 oder 4 Alkoholbestimmungen durchgeführt wurden und dann während etwa einer Stunde eine intravenöse Infusion einer Alkohol-Ringerlösung gemacht wurde. Während der Infusion wurde dann wieder mehrmals Blut zur Alkoholbestimmung entnommen. Die Infusion wurde wie folgt ausgeführt: Eine 20 ccm Spritze war auf einem Brettchen befestigt, auf dem, in zwei Ösen laufend, ein Metallbügel so angebracht war, daß er mit dem Stempel der Spritze in Berührung stand. Wurde nun mittels eines Bindedrahts, der sich langsam auf die Achse eines Kymographions aufrollte, der Bügel heruntergezogen, so wurde durch den mitgehenden Stempel der Inhalt aus der Spritze gedrückt. Ein druckfester Schlauch stellte die Verbindung zu der Kanüle im Ohr des Kaninchens her. Vorversuche und die späteren Versuche selbst zeigten, daß die Anordnung hinreichend genau arbeitet. Gelegentlich kam es einmal vor, daß die Vene, die zur Injektion diente, durch einen Thrombus verlegt wurde. Solche Versuche mußten abgebrochen und ausgeschieden werden.

Zu Beginn des einzelnen Versuches wurden pro kg Körpergewicht 1,5 g Alkohol gegeben, der zur Injektion mit etwa 2—3 Teilen Ringerlösung, für die Eingabe per os mit Wasser, verdünnt war. Die zur Infusion kommenden Alkoholmengen waren verschieden groß und sind später bei der Übersicht der Versuche angegeben.

Die einzelnen Untersuchungsserien wurden durch Beigaben bekannter Alkohollösungen und von Blindproben ständig auf ihre Genauigkeit geprüft. Die Ergebnisse für die bekannten Alkohollösungen schwankten bei einem Sollwert von 1,50 mg % zwischen 1,47 mg % und 1,54 mg %, was etwas höher ist als die von Widmark angegebene Fehlergrenze, die sich bei dauernder und relmäßiger Übung ergibt (0,01—0,03 mg %). Um eine weitere Kontrolle für die Richtigkeit der Werte zu haben, wurden stets gleichzeitig 3 Blutproben entnommen und aus diesen der Mittelwert der Konzentration bestimmt. Gelegentlich fiel das Ergebnis einer Probe so verschieden von den beiden andern aus, daß dieser Wert nicht zu verwenden war und unberücksichtigt bleiben mußte.

Der genaue Verlauf der Versuche und die Berechnung soll im folgenden Beispiel gezeigt werden:

Versuch 14. Datum 22. III. 1938.

Kaninchen A ♂, Gewicht 2250 g.

8.35 Uhr Injektion von 4,42 ccm 97 % Alkohol, verdünnt mit 2 Teilen Ringerlösung in die linke Ohrvene. Das ergibt 1,50 g Alkohol pro kg Körpergewicht.

9.50 Uhr beginnend wird jetzt in gewissen Zeitabständen Blut zur Bestimmung des Alkoholgehaltes entnommen.

11.04 Uhr beginnt die Infusion, die 12.17 Uhr beendet wird. Zur Infusion gelangen in dieser Zeit, also in 73 Minuten, 13,2 ccm einer 4 Vol (· 97/100) Alkohol-Ringerlösung. Bei einem spez. Gewicht des Alkohols von 0,789 beträgt die pro Minute infundierte Alkoholmenge

$$a = \frac{4 \cdot 13{,}2 \cdot 97 \cdot 0{,}789}{100 \cdot 100 \cdot 73} = 0{,}0055 \text{ g.}$$

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der bei den einzelnen Entnahmen gefundenen Alkoholkonzentrationen im Blut:

Entnahme Nr.	Uhrzeit	Minuten nach der Injektion	Alkohol-konzentration
1	9.50	75	1,64 mg ‰
2	10.20	105	1,44 mg ‰
3	10.40	125	1,32 mg ‰
4	11.04	149	1,23 mg ‰
5	11.25	170	1,21 mg ‰
6	11.45	190	1,19 mg ‰
7	12.17	222	1,11 mg ‰

Da um 11.04 Uhr mit der Infusion begonnen wurde, können wir zur Berechnung der nicht durch die Infusion beeinflußten Kurve nur die Werte 1 bis 4 verwenden.

Wir berechnen jetzt c_0 in der Weise, daß wir aus der Konzentrationsabnahme in der Zeitspanne zwischen den einzelnen Blutentnahmen die Konzentrationsabnahme für die gesamte Zeit seit der Injektion berechnen. Diesen Wert addieren wir nun zu der Konzentration, die wir für den Beginn der Zeitspanne gefunden haben. So werden mehrere Werte erhalten, deren arithmetisches Mittel c ist. Die folgende Aufstellung stellt diese Berechnung dar:

Die Konzentration fällt zwischen Blutentnahme

1 und 2 . . in 30' um 0,20 mg‰ : c_0 (1) = $\frac{0{,}20.75}{30}$ + 1,64 = 2,14

2 und 3 . . in 20' um 0,12 mg‰ : c_0 (2) = $\frac{0{,}12.105}{20}$ + 1,44 = 2,07

3 und 4 . . in 24' um 0,09 mg‰ : c_0 (3) = $\frac{0{,}09.125}{24}$ + 1,32 = 1,77

1 und 3 . . in 50' um 0,32 mg‰ : c_0 (4) = $\frac{0{,}32.75}{50}$ + 1,64 = 2,12

2 und 4 . . in 44' um 0,21 mg‰ : c_0 (5) = $\frac{0{,}41.105}{44}$ + 1,44 = 1,94

1 und 4 . . in 74' um 0,41 mg‰ : c_0 (6) = $\frac{0{,}41.75}{74}$ + 1,64 = 2,08

12,12

12,12 : 6 = 2,02

c_0 = 2,02

Nach der oben genannten Formel $r = \frac{A}{c_0 \cdot p}$ läßt sich jetzt r berechnen, denn $\frac{A}{p}$ ist uns ja bekannt, da wir soviel Alkohol injiziert haben, daß pro kg Körpergewicht 1,5 g kamen. Die theoretische Alkoholkonzentration im Gesamtkörper zur Zeit der Injektion beträgt also 1,5 mg‰, die des Blutes haben wir eben mit 2,02 mg‰ festgestellt, also ist

$$r = \frac{1{,}50}{2{,}02}$$

$$r = 0{,}74$$

Die Berechnung von β, der Alkoholkonzentrationsabnahme im Blut pro Minute, erfolgt ebenfalls aus dem Mittelwert der zwischen den einzelnen Entnahmen gefundenen Änderungen, wobei wir, wie oben dargelegt, das Fallen der Konzentration durch ein negatives Vorzeichen ausdrücken.

Die Konzentration fällt zwischen Blutentnahme

1 und 2 . . . . in 30' um 0,20 mg‰ : β = $-\frac{0{,}20}{30}$ = − 0,0067

2 und 3 . . . . in 20' um 0,12 mg‰ : β = $-\frac{0{,}12}{20}$ = − 0.0060

3 und 4 . . . . in 24' um 0,09 mg‰ : β = $-\frac{0{,}09}{24}$ = − 0,0035

1 und 3 . . . . in 50' um 0,32 mg‰ : β = $-\frac{0{,}32}{50}$ = − 0,0064

2 und 4 . . . . in 44' um 0,21 mg‰ : β = $-\frac{0{,}21}{44}$ = − 0,0048

1 und 4 . . . . in 74' um 0,41 mg‰ : β = $-\frac{0{,}41}{74}$ = − 0,0055

− 0,0329

− 0,0329 : 6 = − 0,0548

β = − 0,0055

Es folgt nunmehr die Berechnung der Konzentrationsänderungen, wie sie sich während der Infusion ergeben haben. Diese Konzentrationsänderung nennen wir f und berechnen sie in genau gleicher Weise wie β, jedoch aus den Blutentnahmen 4 bis 7.

Die Konzentration fällt zwischen Blutentnahme

4 und 5 . . . . in 21' um 0,02 mg % : $f = -\frac{0{,}02}{21} = -0{,}0010$

5 und 6 . . . . in 20' um 0,02 mg % : $f = -\frac{0{,}02}{20} = -0{,}0010$

6 und 7 . . . . in 32' um 0,08 mg % : $f = -\frac{0{,}08}{32} = -0{,}0025$

4 und 6 . . . . in 41' um 0,04 mg % : $f = -\frac{0{,}04}{41} = -0{,}0010$

5 und 7 . . . . in 52' um 0,10 mg % : $f = -\frac{0{,}10}{52} = -0{,}0019$

4 und 7 . . . . in 73' um 0,12 mg % : $f = -\frac{0{,}12}{73} = -0{,}0016$

$-0{,}0090$

$-0{,}0090 : 6 = -0{,}0015$

$f = -0{,}0015$

Das heißt also, daß die Alkoholkonzentration während der Infusion pro Minute noch um 0,0015 mg % sinkt.

Da die Alkoholmenge a, die während der Infusion gegeben wurde, und der Verteilungskoeffizient r sowie das Gewicht p des Versuchstieres bekannt sind, läßt sich die Konzentrationszunahme berechnen, die aus der Infusion resultieren müßte. Wird diese Zunahme zu β addiert, so ergibt dies den theoretischen Wert für die Konzentrationsänderung während der Infusion. Wir gehen bei dieser Berechnung aber stets davon aus, daß β und r für den Verlauf des Versuches gleich bleiben. Die Konzentrationsänderung (e) während der Infusion, die positive und negative Werte annehmen kann, errechnet sich dann nach folgender Formel:

$$e = \frac{A}{r \cdot p} + \beta$$

$$e = \frac{0{,}0055}{0{,}74 \cdot 2{,}25} - 0{,}0055$$

$$e = -0{,}0022$$

Dieser Versuch in Kurvenform dargestellt ergibt folgendes Bild:

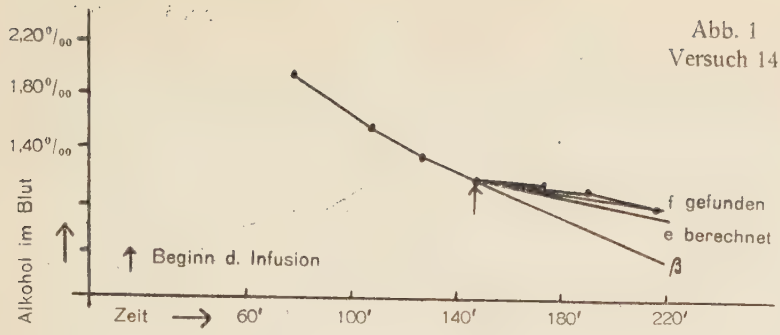


Abb. 1
Versuch 14

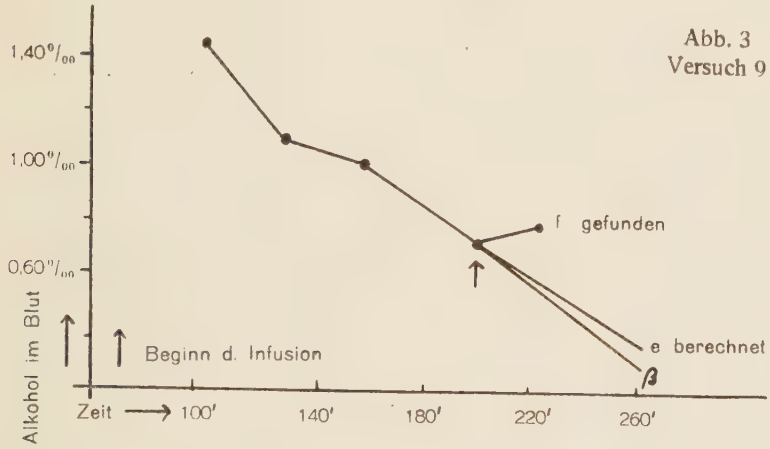


Abb. 3
Versuch 9

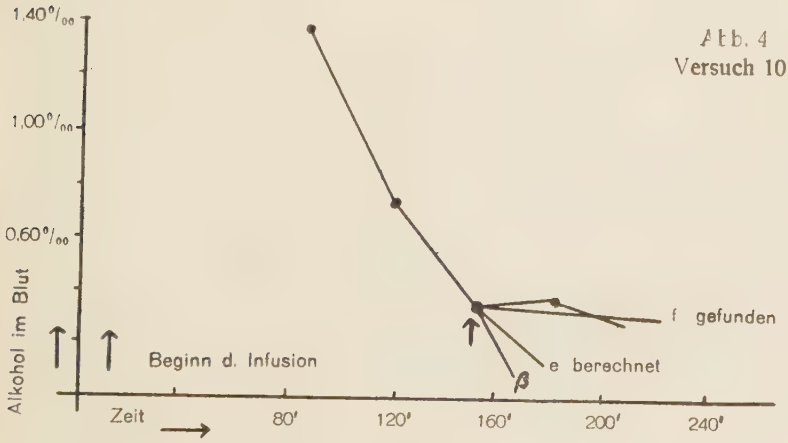


Abb. 4
Versuch 10

Abb. 5 Versuch 11

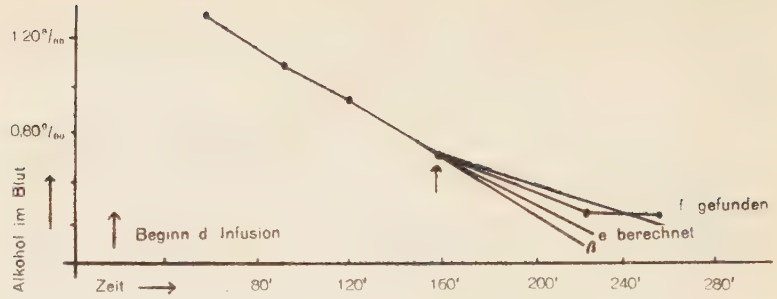


Abb. 6 Versuch 12

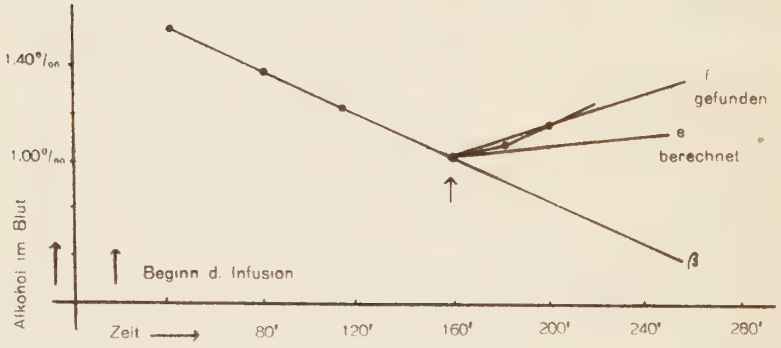
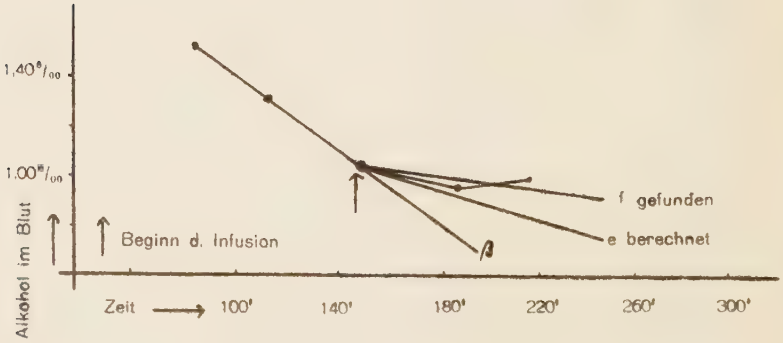


Abb. 7 Versuch 13



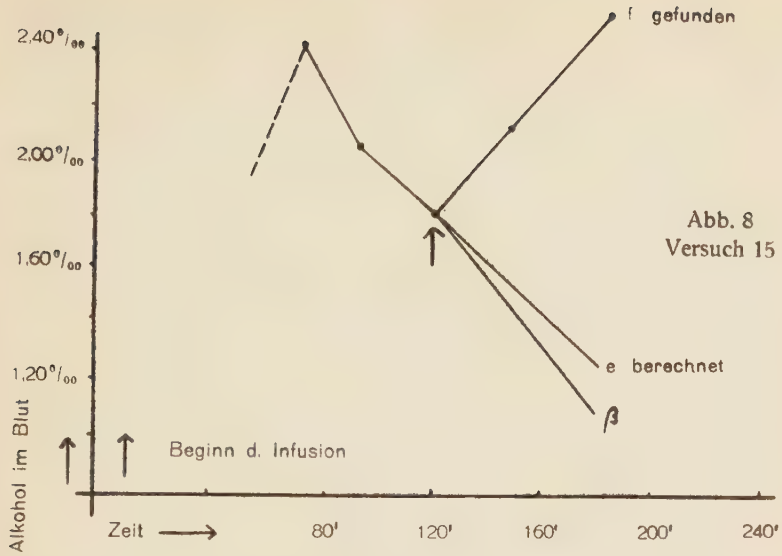


Abb. 8
Versuch 15

Übersicht über sämtliche Versuche

Nr.	Kaninchen	Gewicht i. kg (p)	c	r	f	e
1	A ♂	3,2	1,77 mg %	0,85 —0,0044		
2	B ♀	2,5	1,48 mg %	1,03 —0,0052		
3	B ♀	2,5	2,16 mg %	0,69 —0,0065		
4	C ♂	3,0	1,79 mg %	0,86 —0,0058		
5	C ♂	3,0	1,61 mg %	0,93 —0,0045		
6	C ♂	3,0	1,47 mg %	1,02 —0,0039		
7	D ♀	2,0	1,78 mg %	0,84 —0,0043		
8	D ♀	2,0	1,38 mg %	1,09 —0,0022		
9	E ♂	4,0	2,09 mg %	0,72 —0,0076	+ 0,0020	— 0,0068
10	D ♀	2,0	2,68 mg %	0,56 —0,0161	— 0,0001	— 0,0098 † nach 3 Tag.
11	B ♀	2,5	1,67 mg %	0,91 —0,0061	— 0,0032	— 0,0052
12	C ♂	2,9	1,74 mg %	0,86 —0,0047	+ 0,0033	+ 0,0012
13	B ♀	2,5	2,10 mg %	0,71 —0,0072	— 0,0009	— 0,0028
14	F ♂	2,25	2,02 mg %	0,74 —0,0055	— 0,0015	— 0,0022
15	C ♂	3,0	3,32 mg %	0,90 —0,0129	+ 0,0109	— 0,0098 *)

*) Bei diesem Versuch wurden 3,0 g Alkohol pro kg gegeben.

In dieser Aufstellung sämtlicher Untersuchungen ergibt sich für r ein Höchstwert von 1,09 und ein Niedrigstwert von 0,56. Wird dieser Wert nicht berücksichtigt, da er bei einem kranken Tier erhoben wurde, das 3 Tage später unter den Anzeichen einer schweren Diarrhoe starb, so ergibt sich ein Niedrigstwert von 0,69. Das Mittel liegt bei 0,91.

Die Werte für β liegen zwischen 0,0022 und 0,0129, wenn wir ebenfalls den Versuch 10 ausscheiden, bei dem der Wert 0,0161 beträgt. Das arithmetische Mittel ergibt 0,0065.

Eine Abhängigkeit dieser Werte von Gewicht und Geschlecht ist nicht festzustellen. Eine Gewöhnung ist nicht erkennbar, da die Versuche nicht im Hinblick hierauf vorgenommen sind und daher nur schlechte Vergleichsmöglichkeiten bieten. Die Werte schwanken auch bei demselben Tier, z. T. recht erheblich.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Widmark* (18) am Menschen scheinen Beziehungen zwischen r und β zu bestehen, wie sie von *Meyer* (19) gefunden sind, nämlich daß dem größeren r ein kleineres β entspricht und umgekehrt (s. Abb. 2).

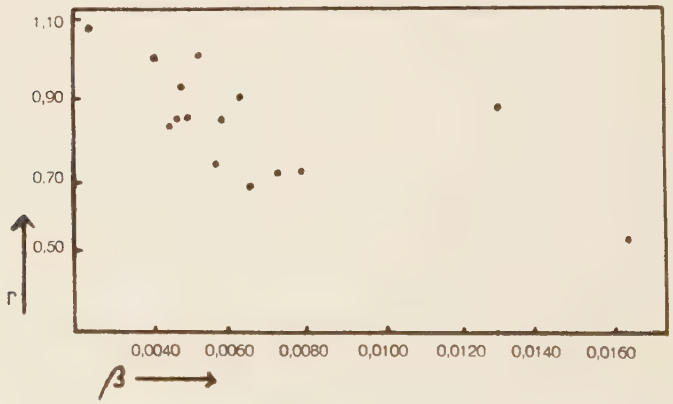


Abb. 2

Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Die Betrachtung von f und e (f = das Widmarksche β für die Zeit der Infusion, wie es die Versuche ergeben und e, wie es sich aus der infundierten Alkoholmenge errechnet) ergibt, daß ersteres stets größer ist, also die Steigung der gefundenen Kurve größer ist als die der errechneten. Dies trifft zu bei

Konzentrationszunahme, bei Konzentrationsabnahme und auch bei annähernd gleichbleibender Konzentration des Alkohols im Blut. Die Differenz zwischen f und e ergibt also stets einen positiven Wert, der am größten im Versuch 15 ist, wo er + 0,0207 beträgt. Am niedrigsten ist er in dem oben dargestellten Versuch 14, wo er nur + 0,0007 erreicht und damit schon in die Nähe der Fehlergrenze rückt.

Eine Erklärung für diese Tatsache könnte gesehen werden in einer Veränderlichkeit von β. Das hieße, daß β während der Infusion um die Differenz von f und e kleiner würde, doch ist hierfür ein Grund überhaupt nicht einzusehen, denn das würde ja bedeuten, daß die Verbrennung des Alkohols bei erhöhtem Angebot geringer würde. Die Sinnwidrigkeit einer solchen Annahme bedarf keiner Erläuterung, sodaß wir ein Kleinerwerden der Konstanten β von vornherein ausschließen können.

Somit bleibt zur Erklärung nur übrig, daß wir annehmen, der Wert für r wird kleiner. Dies ergibt sich aus der Formel, die wir der Berechnung von e zugrunde gelegt haben: $e = \frac{a}{r \cdot p} + \beta$, die ja bei gleichbleibendem r und β auch für f Gültigkeit besitzen müßte.

Diese Änderung könnte dadurch hervorgerufen werden, daß nicht aller Alkohol während der Infusion sofort in das Gewebe diffundiert. Da aber einerseits, wenn wir wieder Versuch 14 zugrunde legen, pro Minute 0,0055 g Alkohol infundiert werden, die sich auf etwa 55 g Blut verteilen, eine Konzentrationserhöhung von $\frac{0{,}0055}{0{,}055}$ mg % = 0,1 mg % ergeben würde, wenn jetzt einmal von jeglicher Diffusion abgesehen wird, andererseits aber nur eine Erhöhung von 0,0007 eintritt, ist nicht einzusehen, warum diese 0,0007 mg % nicht auch diffundieren würden. Will man dies dadurch erklären, daß das Diffusionsgefälle zu niedrig wäre, um auch diesen letzten Rest zum Ausgleich zu bringen, so ist zu bedenken, daß der Unterschied ja im Verlauf der Diffusion wächst (im Bild der Abstand der Geraden f und e), während dies erhöhte Gefälle durch stärkere Diffusion beantwortet werden müßte, d. h. die auf Grund der gefundenen Konzentrationen gezeichnete Kurve müßte in eine Gerade übergehen, die parallel zur Geraden e oberhalb derselben verlaufen würde. In den Kurven 10 und 14 scheint ja auch eine Angleichung stattzufinden. In den anderen Kurven ist davon aber gar nichts zu beobachten, sondern in einer Anzahl (11, 12, 13) wird die Divergenz im Verlauf der Infusion noch großer. Von einer solchen Angleichung kann also nicht gesprochen werden, denn sie müßte ja regelmäßig in Erscheinung treten. Auch *Newman* und *C. Cutting* (10) haben am Menschen sowie *Mellanby* (20) am Hunde gefunden, daß durch eine dauernde Alkoholinfusion die Blutkonzentration konstant gehalten werden kann.

Es hat sich also durch die Versuche gezeigt daß r nicht unbedingt konstant sein muß, sondern daß es seinen Wert durch Zugabe neuer Alkoholmengen

ändern kann. Diese Tatsache läßt sich nicht aus unvollständiger Diffusion des infundierten Alkohols erklären.

Die Feststellung *Vollmerings* (15), daß mehrere Stunden nach der Alkoholgabe die Konzentration im Fett wesentlich höher sein kann, als die des Blutes, könnte zur Erklärung insofern herbeigezogen werden, als es die Möglichkeit zuläßt, daß das Fett den Alkohol nur schwer abgibt. Das heißt, daß bei abnehmender Konzentration im Blut der relative Anteil des Fettes am Gesamtalkohol wächst. Dadurch kann es bei erneuter Zuführung keinen weiteren Alkohol aufnehmen, so daß im übrigen Körper die Konzentration stärker anwächst, als dies der Fall wäre, wenn der gesamte Körper für die Aufnahme des Alkohols in Frage käme.

In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen von *Bornstein* und *Loewy* (21), die fanden, daß der respiratorische Quotient, der bei Eingabe von Alkohol kleiner wurde, noch niedrig blieb, wenn auch schon aller Alkohol aus dem Blut verschwunden war. Dies erklären sie dadurch, daß im Gewebe noch weiterhin eine Verbrennung von Alkohol stattfindet, was ja wohl soviel wie eine Speicherung von Alkohol bedeutet.

Von *Mayer* (22) wird eine ungleichmäßige Verteilung des Alkohols im Blute für durchaus möglich angesehen, er nimmt an, daß die Konzentration im Blut der Peripherie größer ist und daß dieses bis zu einem gewissen Grad aus der Zirkulation ausgeschieden ist. Er erklärt damit auch die Erscheinung, daß bei Alkoholgenuß im warmen Raum die Trunkenheitssymptome oft erst auftreten, wenn dieser Raum verlassen wird und durch eine kältere Umgebung die peripheren Gefäße zur Kontraktion kommen. Wenn sich eine solche ungleichmäßige Verteilung des Alkohols im Blut tatsächlich herausstellen sollte, so könnte dies zur Erklärung unserer Ergebnisse ebenfalls herbeigezogen werden.

Die merkwürdige Erscheinung, die *Olow* (23) bei einigen seiner Untersuchungen feststellen konnte, daß bei intravenöser Gabe von Alkohol in die Ohrvene nach der Injektion zunächst noch ein Steigen des Alkoholblutspiegels eintrat, läßt sich vielleicht auch auf diese Weise erklären. Bei den eigenen Untersuchungen stieg in Versuch 15 der Alkoholspiegel zwischen der 58. und der 75. Minute nach der Injektion um 0,42 mg %.

Daß *Widmark* (24) bei einer stoßweisen Zuführung einer stets gleichgroßen Menge von Alkohol einen Konzentrationsanstieg erhielt, der mit dem von ihm berechneten übereinstimmte, läßt sich aus den inzwischen, besonders von *Elbel* (25) vorgenommenen Versuchen erklären, nämlich, daß bei innerlicher Aufnahme des Alkohols ein verschieden großer Teil überhaupt nicht zur Resorption gelangt.

Zusammenfassung:

Der Verlauf der Alkoholkonzentration im Blute wird nach einmaliger Injektion und bei späterer Dauerinfusion von Alkohol bestimmt. Dabei zeigt es sich, daß die Konzentration während der Infusion anders verläuft, als sie die Berechnung mit Hilfe der Widmarkschen Begriffe β und r ergibt.

Da ein Kleinerwerden der Alkoholverbrennung während der Infusion ausgeschlossen werden kann, bleibt zur Erklärung nur die Annahme übrig, daß sich r, das das Verhältnis der Alkoholkonzentration im Blute zu der des Gewebes angibt, ändert. Dies ist zu erklären durch eine Speicherung des Alkohols z. B. im Fettgewebe, das dadurch bei erneuter Zufuhr nicht in der Lage ist, weiteren Alkohol aufzunehmen.

Literatur.

1 *Widmark:* Biochem. Ztschrft. 131. S. 473-484. 1922.
2 *Widmark:* Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg 1932. S. 1-9.
3 *Jungmichel:* Alkoholbestimmung im Blut. Carl Heymanns Verlag, Berlin 1933. S. 115-124.
4 *Koller:* Dtsch. Z. gerichtl. Medizin 19, 513. 1932.
5 *Widmark,* s. unter 2 S. 42.
6 *Widmark,* s. unter 2 S. 41.
7 *Widmark,* s. unter 2 S. 59.
8 *Jungmichel,* s. unter 3 S. 10.
9 *Elbel:* Die wissenschaftlichen Grundlagen der Beurteilung von Blutalkoholbefunden. Georg Thieme 1937, S. 40.
10 *Newman, H. W.* and *Cutting:* Journal of Pharmacology 54, 371-377, 1935
11 *Haggard* und *Greenberg:* Journal of Pharmacology 52, S. 167. 1934.
12 *Le Breton:* Ann. de Physiol. 12, 369-456, 1936. cit Ber. ges. Phys. und exp. Pharm. 98, 253.
13 *Olow, J.:* Biochem. Ztschrft. 148, S. 433. 1924.
14 *Grehant:* cit. Bornstein und Loewy, Biochem. Ztschrft. 191, S. 271. 1927.
15 *Vollmering:* Inaugural-Dissertation, Gießen 1912.
16 *Elbel,* s. unter 9, S. 57-59.
17 *Elbel* und *Lieck:* Dtsch. Z. gerichtl. Medizin 270. 1936.
18 *Widmark,* s. unter 2 S. 61.
19 *Meyer, Hans Heinrich:* Biochem. Ztschrft. 276, H. 1-3.
20 *Mellanby,* cit. s. unter 10.
21 *Bornstein* und *Loewy:* Biochem. Ztschrft. 191, S. 271. 1927.
22 *Mayer, R. M.:* Dtsch. Z. gerichtl. Medizin 1936. S. 250-270.
23 *Olow, J.:* Biochem. Ztschrft. 148, S. 436-437.

Lebenslauf.

Am 6. Juni 1912 wurde ich, *Wilhelm Hartwig*, Sohn des Reichsbahndirektors Wilhelm Hartwig und dessen Ehefrau Auguste, geb. Freudenberg, in Meiningen geboren. Die Vorschule besuchte ich in Jülich. Nach der Ausweisung unserer Familie durch die belgische Besatzung zogen wir nach Kassel, wo ich seit 1923 das staatliche Wilhelmsgymnasium besuchte, an dem ich Ostern 1932 die Reifeprüfung ablegte. Zum Studium ging ich für 6 Semester nach Marburg, wo ich im Sommer 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach je einem Semester in München und Düsseldorf kam ich nach Göttingen, und legte hier nach einem Studium von 11 Semestern am 10. November 1937 das medizinische Staatsexamen ab. Seit Dezember 1937 bin ich als Medizinalpraktikant an dem pharmakologischen Institut in Göttingen tätig.